Lane Medical Library

rmakologische Untersuchungen über das nbinationspräparat „Cardiazol-Chinin“

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

Vorgelegt von

Hans Hertlein

Medizinalpraktikant aus Erlangen

1936

issertationsdruckerei und Verlag Konrad Triltsch, Würzburg

61402

Referent:
Professor Dr. K. Schübel.

Dekan:
Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Fr. Jamin.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1936.

Einleitung.

lgemeines über Cardiazol 1

lgemeines über Chinin 3

ersuche an isolierten Organen 5

I. Versuche am überlebenden Froschherz . . 5

1. Versuchsanordnung
2. Wirkung von Cardiazol am chininvergifteten Herzen
3. Wirkung von Cardiazol/Chinin (Originalpräparat)

I. Versuch am suspendierten Froschherz . . 7

II. Versuche am isolierten Froschmuskel . . 8

1. Versuchsanordnung
2. Chininwirkung im Vergleich mit der Kombination Cardiazol/Chinin (Orig.)

V. Versuche am isolierten Kaninchendarm . 9

1. Versuchsanordnung
2. Wirkung von verschiedenen Cardiazolkonzentrationen
   a) von Cardiazol allein
   b) nach Vorbehandlung mit Chinin
3. Vergleichende Wirkung mit Cardiazol/Chinin

V. Versuche am isolierten Uterus 11

1. Versuchsanordnung
2. Wirkung von Cardiazol, Chinin, im Vergleich mit dem Kombinationspräparat
   a) am isolierten Rattenuterus
   b) am isolierten Meerschweinchenuterus
   c) am isolierten Kaninchenuterus

ersuche an ganzen Tieren 13

I. Vergleichende Wirkung von Cardiazol und Chinin mit Cardiazol/Chinin Original . . 13

   a) beim Kaltblüter (Frosch)
   b) beim Warmblüter (Ratten)

I. Vergleichende Wirkung von Cardiazol und Cardiazol/Chinin Orig. auf die mit Morphium vergiftete Atmung des Kaninchens . 18

I. Zusammenfassung 21

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153708_0089

Die Firma Knoll A.G. in Ludwigshafen will durch die Kombination von Cardiazol mit Chinin erreichen, daß „Nebenwirkungen" des Chinins, die sich bei fortgesetzter Darreichung in Störungen des Kreislaufes und der Atmung äußern können, ausbleiben sollen. Vor allem aber soll das Cardiazol die Wirkung des Chinins auf allen jenen Indikationsgebieten ergänzen, die eine Stützung des Kreislaufs erfordern. Ferner soll infolge der durch Cardiazol bedingten Leichtlöslichkeit des Chinins die Kombination rasch resorbiert werden.

Nachzuprüfen, ob diese Behauptungen voll und ganz der Wahrheit entsprechen, kann nicht Zweck der folgenden Arbeit sein, vielmehr soll die Wirkung des Kombinationspräparates, das bekanntlich in 1 ccm der Ampullenflüssigkeit 0,1 g Cardiazol und 0,25 g Chinin enthält, mit seinen beiden Komponenten Cardiazol einerseits und Chinin andererseits getrennt verglichen werden.

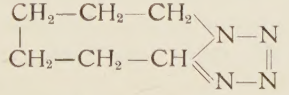
Eine ausgedehntere Literatur über Cardiazol/Chinin besteht noch nicht. Deshalb ist es zweckmäßig, zunächst Allgemeines über Cardiazol und Chinin kurz darzustellen.

A. Allgemeines über Cardiazol.

Als überlegenes Ersatzmittel für den Campher verwendete man bis vor einigen Jahren in der Therapie nur Substanzen, die sich in ihrem chemischen Aufbau eng seiner Struktur anschließen, also zur Terpengruppe gehören. Da aber die Terpenabkömmlinge weitgehend durch geringe Wasserlöslichkeit charakterisiert sind, konnte auch diese Eigenschaft des Camphers, die zur Verwendung von Öllösungen im praktischen Gebrauch nötigt, bei den Spezialpräparaten nur teilweise beseitigt werden. Hier wurde der Campher meist durch Zusatz geeigneter Lösungsmittel leichter löslich gemacht.

Ganz im Gegensatz zu den seither vorliegenden Campherersatzmitteln steht nun infolge seiner tatsächlich sehr leichten Wasserlöslichkeit das Cardiazol.

Seine pharmakologischen Wirkungen sind in ihren Grundzügen die gleichen wie die des Camphers und der Präparate, die es ersetzen sollen. Seiner chemischen Struktur entsprechend ist es ein Pentamethylentetrazol mit der Formel:



Die chemische Vergleichbarkeit des Cardiazols mit dem Campher beschränkt sich darauf, daß es wie jener ein bicyklisches System enthält. Beide Analeptica haben aber chemisch nichts miteinander zu tun. Die leichte Wasserlöslichkeit der Substanz hat neben der bequemen Injizierbarkeit den großen Vorteil einer außerordentlich raschen Resorption (Schmitt, K. F., Hildebrandt, F.; Krehl, L. [1]).

Wie wirkt nun das Cardiazol?

Während man beim Campher bisher noch nicht eindeutig eine wirklich erregende Wirkung auf das normale Herz nachweisen konnte, soll das Cardiazol den großen Vorzug haben, daß es sowohl am Kalt-, wie am Warmblüterherzen eine erhebliche Anregung der Herztätigkeit bewirkt und zwar soll es positiv inotrop wirken, d. h. die Hubhöhe vergrößern und ferner die Frequenz steigern (+ chronotrop). Die Pulsamplitude soll damit vergrößert werden, sodaß das Herz mit verstärkter Füllung arbeitet. Das Cardiazol kumuliert nicht, da es rasch zerstört oder ausgeschieden wird.

Nach Trendelenburg [2] hat es auf das dekompensierte Herz keinen Einfluß. Er glaubt, daß das Cardiazol nur infolge seiner noch zu erwähnenden Wirkung auf das Atemzentrum, also indirekt, eine Besserung der Herztätigkeit herbeiführt.

Es soll weiterhin Lähmungs- und Hemmungsstillstände des Herzens aufheben, was man dadurch bewies, daß man ein Rattenherz durch Zusatz von Chloroform zur Blut-Locke-Durchströmungs-Lösung bis fast zum Stillstand vergiftete und dann Cardiazol der Durchströmungsflüssigkeit beifügte. Alsdann wurde die Chloroformschädigung ähnlich wie durch Campher völlig aufgehoben, obwohl das Herz noch mit Chloroform vergifteter Nährlösung durchströmt wurde, schlug es unter dem Einfluß des Cardiazols bald besser als unter normalen Verhältnissen (Hildebrandt, F. [1]). Beachtlich ist hier die Wirkung des Cardiazols in vollem Umfang, trotz gleichbleibender Giftkonzentration.

Auch glaubt man einen regulierenden Einfluß des Cardiazols auf die Reizleitung wahrgenommen zu haben, indem man einem durch Strophantin vergifteten Rattenherz, bei dem tachycardische und bradycardische Perioden abwechselten, in diesem Stadium Cardiazol zusetzte und dabei sah, daß die Herzaktion nach kürzester Zeit wieder regelmäßig wurde.

Durch entsprechende Versuche am intakten Tier, soll das Cardiazol ferner so auf den Kreislauf wirken, daß man eine leichte Blutdrucksteigerung und erhebliche Zunahme der Pulsamplitude beobachten kann (Eichler, O. und Hildebrandt, F. [3]).

Dadurch, daß es neben der Hirnrinde die vegetativen Nervenzentren im Zwischenhirn mächtig erregt, deckt es sich mit den Wirkungen des Camphers. Jedoch gehört es nach Buding, E. [4] entsprechend seiner Wirkung auf das Zentralnervensystem, als ausgesprochenes Krampfgift, mehr zur Gruppe des Pikrotoxin und nicht zu der des Camphers.

Es soll nach Janossy, J. [5] welcher das Cardiazol intracisternös injizierte, nicht elektiv auf ein besonderes Zentrum des verlängerten Markes wirken, sondern eine Reizung der gesamten Zentren des verlängerten Marks herbeiführen.

Seine analeptische Wirkung auf das Atemzentrum kann man am besten nachweisen, indem man dasselbe mit Morphin vergiftet (Schübel, K., Gehlen, W. [6]).

Eine Beschleunigung der Blutzirkulation durch Cardiazol ist in erster Linie durch seine Wirkung auf die zentralen vasomotorischen Apparate bedingt. Der Herzvagus beim Frosch wird für längere Zeit durch Cardiazol gelähmt, der Akzelerans bleibt anscheinend unbeeinflußt (Stross, W. [7]).

Kapillarmikroskopisch sieht man, daß Cardiazol eine deutliche Änderung in der Weite der Kapillaren verursacht (Lange, F. [8]).

Schließlich hat man aus Versuchen am isolierten Rattendarm gesehen, daß das Cardiazol im Gegensatz zum Campher keine lähmende Wirkung auf die glatte Muskulatur entfaltet. Weder Pendelbewegung noch Tonus sollen durch Cardiazol beeinflußt werden.

Dies mag zur Charakterisierung des Cardiazols in Hauptzügen genügen.

B. Allgemeines über Chinin.

Als eines der 20 Alkaloide aus der Chinarinde, wird Chinin seiner chemischen Zusammensetzung nach heute als Monomethyläther des Cuprëins aufgefaßt. Da es ein allgemeines Protoplasmagift ist, welches in genügender Konzentration auf alle Zellen vernichtend wirkt, nimmt es eine Sonderstellung unter den Pflanzenalkaloiden ein. Es hat im Gegensatz zu den meisten anderen Alkaloiden keine abgegrenzten Angriffspunkte im Organismus und wirkt auch nicht nur auf bestimmte Gewebselemente.

Sehr deutlich kann man seine Wirkung auf lebendes Protoplasma sehen, wenn man selbst sehr verdünnte Chininlösungen auf einzellige Organismen mit Eigenbewegung einwirken läßt. Unter dem Mikroskop kann man erkennen, wie die meisten dieser einzelligen Lebewesen wie Paramäcien, Daphnien etc. absterben (Heilmittel gegen Malaria!).

Das Protoplasma höherer Organismen reagiert ähnlich auf Chinin.

In Lösungen 1 : 20 000 zeigen weiße Blutkörperchen deutliche Lähmungssymptome, eine Lösung von 1 : 10 000 nimmt ihnen jegliche Bewegungsfähigkeit. Wie wirkt es nun in seiner Eigenschaft als Protoplasmagift auf die quergestreifte Muskulatur?

Höhere Chininkonzentrationen töten die Muskelsubstanz (Hefter, A. [12]) und zwar erzeugt es zunächst vorübergehende Steigerung, dann Abnahme der absoluten Kraft und Arbeitsleistung, bis es schließlich zum Absterben mit rasch eintretender Totenstarre kommt.

Auf frischen Querschnitten von Froschmuskeln rufen Chinin lösungen lebhafte Zuckungen hervor (Eulenburg u. Simo [10]). Nach Santesson [11] destruieren Chininlösungen 1 : 25(noch die quergestreiften Froschmuskeln. Er zeigte in elektrischer Reizversuchen, daß der mit Chinin vergiftete Muskel anfänglich mehr Arbeit leistet, als der unvergiftete. Der Sitz der erregender Wirkung ist die Muskelsubstanz, denn Curare beeinflußt die Er scheinung nicht. Schließlich beruht die Chininwirkung auf der Muskel nicht auf einer Steigerung der potentiellen Energie des Muskels, sondern vielmehr auf einer Änderung der Ausnutzung des im Muskel vorhandenen Materials. Ein in stärkere Chinin lösung getauchter Froschmuskel soll sich nach kurzer Zeit stark verkürzen, dabei starr und opak werden (Demleitner [13]).

Die Grenzkonzentration der Wirkung des Chinins liegt bei Froschmuskel bei 1 : 20 000 bis 1 : 25 000 (Demleitner, J. [13]) Nach Sack [14] treten je nach der Konzentration der Chinin lösung bei der intraglutäalen Injektion Muskelnekrosen und De generation der Muskelfasern auf. Er fand, daß

bei 25%igen Lösungen in $^3/_4$ der Fälle,
bei 10%igen Lösungen in $^2/_3$ der Fälle,
bei 3%igen Lösungen in $^1/_4$ der Fälle Muskelnekrosen

aufgetreten sind.

Er konnte keinen merkbaren Unterschied in dem Einfluß der verwendeten Lösungsmittel bzw. Lösungsvermittler wie Cardia zol, Coramin, Antipyrin etc. auf die Gewebe finden. Ausschlag gebend für den Grad der Gewebsschädigung war nur die Konzen tration des Chinins.

Der Bindegewebsgefäßapparat reagiert nach Sack [14] mi den Zeichen einer starken lymphocytären Entzündung, ferner mi Hyperämie und Hämorrhagien.

Nach Santesson unterliegt der Herzmuskel nach Chinin gaben denselben Verhältnissen wie der Skelettmuskel. Klein Mengen machen den Puls frequent und erhöhen den Blutdruck große Mengen erzeugen langsamen Puls und niedrigen Blutdruck — Reizbildung und Reizleitung sollen auch durch Chinin ge hemmt, die Reizbarkeit vermindert, die Refraktärphase verlän gert, die Kontraktilität herabgesetzt werden und der Tonus sol schließlich unbeeinflußt bleiben (Gehlen [15]).

Pels-Leusden, F. [16] sah bei hohen Chininverdünnunge (1 : 1—10 Millionen) eine positiv tono- und inotrope Wirkung, sel ten auch eine chronotrope Wirkung.

Gehlen [15] sah jedoch im Bereiche der gesamten Verdün nungsskala bis 1 : 1 Milliarde immer nur eine Herabsetzung de Kontraktilität neben den Wirkungen auf den Rhythmus.

Was die Wirkung des Chinins auf die glatte Muskulatur an betrifft, so berichten Ladisch und Kochmann [17], daß de isolierte Kaninchendarm durch kleinste Chininkonzentration er regt wird, während ihn größere Konzentrationen lähmen.

Wie sich die Uterusmuskulatur gegenüber Chinin verhält zeig

s Schübel [18]. Er bewies am Katzenuterus in vivo, daß -2 mg Chinin. hydrochl. pro kg Tier i. m. injiziert Wehentätigit hervorrufen, bzw. gegenüber mechanischen und chemischen izen sensibilisieren, während größere Gaben das Gegenteil berken, nämlich die Muskulatur lähmen.

Da nach Chiningaben Blutungen an verschiedenen Stellen des örpers auftreten, spricht Kunkel [19] von Schädigungen der ut- und Lymphgefäße durch Chinin. Ob es sich jedoch dabei n eine direkte Gefäßschädigung oder um eine Lähmung der efäßmuskulatur handelte, konnte er nicht entscheiden.

Bekannt ist die lokalanästhetische Wirkung des Chinins auf e sensiblen Nerven, die lange Zeit anhält (Morgenroth und insberg [20]).

Was die Atmung anbetrifft, so wird nach Eulenburg die spiration am Frosch in der Stärke immer herabgesetzt. Die equenz zeigte im Allgemeinen immer die Tendenz zu fallen, eg aber bei mittleren Dosen vorübergehend wieder an und ar bis über die normale Höhe. Die schon in der Norm vorhannen Arhythmien verstärkten sich noch. Der definitive Stillstand folgte früher als der des Herzens.

Abschließend soll nun noch hinzugefügt werden, daß Chinin rmentative Prozesse, Gewebsatmung, Stoffwechsel, Stickstoffsscheidungen, Wärmebildung hemmt und zentrale Lähmung der ärmeregulation mit Herabsetzung der Fiebertemperatur birkt.

Es dürfte nun klar sein, wie einerseits die Cardiazol- und anerseits die Chininwirkung aufzufassen ist. Im Folgenden soll n untersucht werden, wie sich diese beiden Komponenten im mbinationspräparat Cardiazol/Chinin (Knoll) auswirken.

C. Versuche an isolierten Organen.

I. Versuche am überlebenden Froschherz.

Zunächst wurden Versuche am überlebenden Froschherz angellt und zwar wurden nur Herzen von Rana esculenta verwent. Ausgeführt wurden die Versuche nach der von Straub angegebenen Versuchsanordnung. Die Bewegungen des Ventrikels urden am Kymographion aufgezeichnet. Die Füllung der Kanüle trug durchwegs 1 ccm; von der Chinin-, Cardiazol- oder Carazol/Chinin-Lösung wurde immer 0,1 ccm zugegeben.

Ringerwechsel wurde mittels Pipette ausgeführt.

Da, wie schon erwähnt, schwache Chininkonzentrationen das berlebende Froschherz bereits schädigen, wurde zuerst festgellt, ob und in welcher Konzentration Cardiazol imstande ist, e durch Chinin geschädigte Herzkraft wieder zu verbessern. Zu esem Zwecke wurde in verschiedenen Versuchen das isolierte erz mit wechselnden kleinen Konzentrationen von Chinin. lactium vergiftet und zwar wurden Verdünnungen von 1 : 100 000, : 25 000, 1 : 20 000 und 1 : 10 000 verwendet.

In 17 Versuchen wurden, nachdem die verschiedensten Chinin konzentrationen einige Minuten eingewirkt hatten, Cardiazol konzentrationen von 1 : 25 000, 1 : 10 000, 1 : 5000, 1 : 2500, 1 : 200 und 1 : 1000 zugegeben.

Wie bekannt, nahm unter den gesamten Chininkonzentrationen regelmäßig die Hubhöhe und die Pulsfrequenz ab.

Cardiazolzusätze bis zu einer Konzentration von 1 : 2000 konnten einen allmählichen oder plötzlicheren Herzstillstand durch Chinin nicht aufhalten.

Erst eine Cardiazolkonzentration von 1 : 1000 konnte in 6 von 7 Versuchen eine Vergrößerung der Hubhöhe und eine relative Vergrößerung der Pulsfrequenz bewirken.

Allerdings kam es dabei bei einigen Versuchen zu Überleitungsstörungen; das Herz schrieb in Gruppen. Man sieht, daß sich Chinin ganz anders verhält wie z. B. Schlafmittel.

4 Versuche wurden mit der verdünnten Original Cardiazol-Chinin-Ampullenflüssigkeit ausgeführt.

Die Original-Ampulle enthält 2,5 mal mehr Chinin als Cardiazol. Bei einer Chininkonzentration von 1 : 10 000 verdünnten wir somit gleichzeitig das Cardiazol auf 1 : 25 000.

Wie die vorhergehenden Versuche zeigten, konnte man dabei nur die bekannte Chininwirkung erwarten. Dieses Bild bot sich bei sämtlichen 4 Versuchen.

2 Beispiele mögen das Geschilderte veranschaulichen.

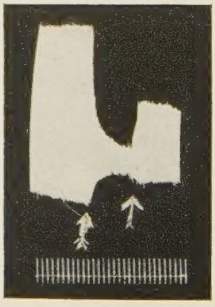
a) Einem mit Chinin. lact. 1 : 10 000 geschädigten Herzen wurde eine Cardiazollösung 1 : 1000 zugesetzt.

b) Wirkung von Cardiazol/Chinin orig.
Chinin. lact. 1 : 10 000,
Cardiazol 1 : 25 000.

a)

Versuch Nr. 15 15. V. 1936

R. esc. 44 g Gewicht Präpariert 11 Uhr
$11^h15'$ Registr. Normalringer P = 54 (P = Puls).
$11^h25'$ Chinin. lact. 1 : 10 000
$11^h35'$ Cardiazol 1 : 1 000
$11^h36'$ Überleitungsstörungen, Gruppenbildung
$11^h43'$ P = 24
$11^h45'$ stop.



Isol. Herz R.esc. 44 g ♂
Chin. lact. 1 : 10 000
Cardiazol 1 : 1 000
Zeit 1'

b)

Versuch Nr. 21 25. V. 1936.

R. esc. 40 g Gewicht männl. Präpariert 17 Uhr 25 Min.

$17^h35'$ P = 42

$17^h40'$ Registr. Normalringer

$17^h44'$ Cardiazol/Chinin { 1 : 25 000 Card. / 1 : 10 000 Chinin

$17^h50'$ P = 36

$17^h55'$ P = 26

$18^h—'$ P = 18

$18^h07'$ stop.

Von 17 Uhr 50 Min bis 18 Uhr 7 Min. zeigte sich Frequenzhalbierung, Herzblock.

Isol. Herz v. R.esc. 40 g ♂
Cardiazol/Chinin
1 : 25 000
1 : 10 000
Zeit 1'

Die Versuche am überlebenden Froschherz beweisen, daß Cardiazol in dem, im Spezialpräparat Knoll auf den Markt gebrachten Arzneimittel die Wirkung des Chinins nicht beeinflussen kann.

II. Versuche am suspendierten Froschherz.

Versuche mit Chininpräparaten am suspendierten Herzen wurden als Dissertation von Frl. Reiss am gleichen Institut in genügender Anzahl gemacht. Somit konnte ich mich auf einen Versuch mit Cardiazol/Chinin beschränken.

Der Versuch wurde nach der von Führer [22] angegebenen Methode ausgeführt. Beim Urethan-narkotisierten Frosch wurde die Herzspitze mit einer feinen gebogenen Herzklammer erfaßt, mittels eines Fadens an einem Schreibhebel befestigt; die rhythmischen Bewegungen des Herzens wurden am Kymographion aufgezeichnet.

Reiss fand bei ihren Versuchen, daß das suspendierte Herz, nach der Injektion von verschiedenen Chininpräparaten in den rechten und linken Froschschenkel, zunächst immer eine Abnahme der Hubhöhe zeigt, daß sich aber die Herzen nach geraumer Zeit spontan wieder erholten.

Bei dem eigenen Versuch wurden einem 45 g schweren Wasserfrosch, den man 2 Stunden vor der Injektion mit einer 12%igen Urethan-Lösung (in den Bauchlymphsack injiziert) narkotisierte, in den rechten und linken Oberschenkel 0,45 ccm einer 1 : 10 ver-

dünnten Cardiazol/Chinin-Lösung orig. gespritzt. Der Frosch bekam somit 0,5 mg/g Chinin. lact. und 0,2 mg/g Cardiazol.

Hierauf konnte beobachtet werden, daß nach 20 Minuten sowohl die Hubhöhe, als auch die Pulsfrequenz erheblich abnahmen, um sich aber nach ungefähr derselben Zeit spontan wieder zu erholen. Nach 1 Stunde erreichten Herzkraft und Pulsfrequenz ihre Ausgangswerte.

Auch in diesem Versuch hatte Cardiazol nicht den geringsten Einfluß auf die Chininwirkung.

III. Versuche am isolierten Froschmuskel.

Von der Wirkung des Chinins auf die quergestreifte Skelettmuskulatur war schon die Rede. Wir wissen, daß es ähnlich wie Coffëin eine Muskelstarre erzeugt.

Hier wollen wir nun untersuchen, wie eine Cardiazol/Chinin-Lösung orig. im Vergleich mit derselben Konzentration einer Lösung von Chinin. hydrochl. den isolierten Froschmuskel beeinflußt.

Zu diesem Zweck wurden, da sich der Landfroschmuskel Chinin gegenüber anders verhält (Demleitner [13] S. 8) nur isolierte Musc. Gastrocnemii von Rana esculenta verwendet.

Die Versuchsanordnung wurde nach Führer [22] getroffen. Allerdings mußten 2 Schreibhebel und 2 Untersuchungsgefäße mit je 100 ccm Froschringer verwendet werden, da ja in jedem Versuch 2 Muskeln vom gleichen Tier Verwendung fanden. Die Länge der beiden Schreibhebel betrug je 27 cm, davon der lange Arm je 20 cm, der kurze je 7 cm. Der Angriffspunkt des Muskels war 3 cm von der Achse entfernt, der Hebel mit 4 g belastet. Die Kurven wurden am rotierenden Kymographion aufgezeichnet. Es wurde ferner darauf geachtet, daß die Sauerstoffzufuhr in beiden Gläsern immer gleichmäßig war, da nach Demleitner bei stärkerer Luftzufuhr infolge besserer Mischung der einwirkenden Flüssigkeit eine gleichmäßigere und raschere Chininwirkung eintritt.

Erwähnt sei noch, daß grundsätzlich kein Unterschied in der Wirkung von Chinin. lact. mit dem Molekulargewicht 414,25 und Chinin. hydrochl. mit dem Molekulargewicht 396,5 besteht.

1. Versuch. 20. V. 1936.

Isol. Musc. gastrocnem. R. esc. 40 g weibl.
Reg. 17 Uhr 37 Min. 100 ccm Normalringer in beiden Gläsern
$17^h46'$ Vord. Glas: Card./Chinin. 2.0 v. 1 : 10 = 1 : 2000
Hint.. Glas: Chin. hydrochl. 3%ig 1,7 = 1 : 2000
$18^h40'$ Kontrakturmaximum.

Der Versuch zeigte, daß Cardiazol/Chinin und Chinin allein bei gleicher Chininkonzentration 1 : 2000 dieselbe Wirkung zeigen.

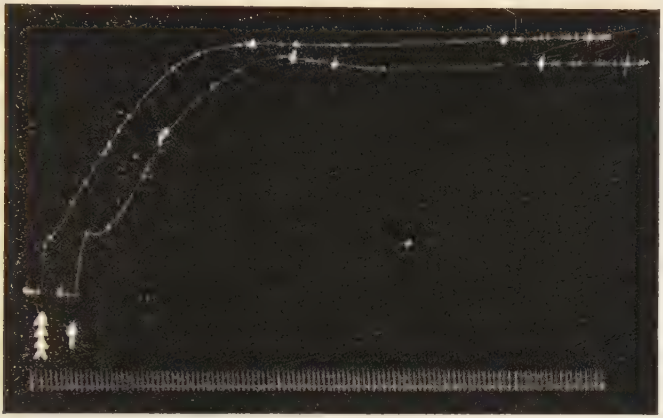
2. Versuch. 22. V. 1936.

Isol. Musc. gastrocnem. R. esc. 27 g männl.
Reg. 10 Uhr 20 Min. 100 ccm Normalringer in beiden Gläsern

$10^h24'$ Vord. Glas: Card./Chin. 4,0 v. 1 : 10 = 1 : 1000
Hint. Glas: Chin. hydrochl. 3%ig 3,3 = 1 : 1000
$11^h19'$ Kontrakturmaximum.

Auch hier verliefen die beiden Kurven vollkommen gleich.

Kurve zu Versuch 2.



Isol. Musc. Gastrocnemius v. R. esc. 27 g. ♂
Cardiazol/Chinin (Chinin. lact. 1 : 1000)
Chinin. hydrochl. 3%ig 1 : 1000

Die Kurven beider Versuche lassen erkennen, daß das Cardiazol/Chinin orig. den Muskel zur selben Zeit in die gleiche Kontraktionsstärke versetzt, wie das eine gleich starke Lösung von Chinin. hydrochl. allein bewirkt. Ebenso zeigten beide Versuche, daß das Kontraktionsmaximum gleichzeitig erreicht und die erlangte Kontraktur gleichmäßig beibehalten wurde. Cardiazol beeinflußt also die Muskelwirkung des Chinins nicht.

Nun wurde die Wirkung des Cardiazol/Chinins auf die glatte Muskulatur studiert.

IV. Versuche am isolierten Kaninchendarm.

Während Versuche am überlebenden Ratten- und Meerschweinchendarm infolge minimaler Pendelbewegung keinen genügenden Aufschluß geben konnten, eignete sich der Kaninchendarm vorzüglich.

Die Kurven wurden mit der üblichen Methode nach R. Magnus an, in Tyrodelösung suspendierten, etwa 3 cm langen Stückchen bei einer Temperatur von 38—39° C der 40 ccm betragenden Badflüssigkeit geschrieben. Die Pharmaka wurden mittels Pipette in einem Volumen von jeweils 0,2 ccm am Rande des Gefäßes zufließen lassen.

Die verwendete Tyrode-Lösung setzte sich wie folgt zusammen: Na Cl 9,0 g; K Cl 0,42 g; $CaCl_2$ (H_2O frei!) 0,24 g: $MgCl_2$ (H_2O frei!) 0,005 g; $NaHCO_3$ 0,5 g; Aqua destilata ad 1000 ccm. Dazu kommt noch 0,5 g Dextrose.

Allgemein wird behauptet, daß Cardiazol keine Wirkung auf die glatte Muskulatur ausübt. Gilt dies auch für den überlebenden Kaninchendarm?

Aufschluß darüber soll der folgende Versuch geben.

Cardiazol im Verhältnis 1 : 250 000; 1 : 30 000; 1 : 10 000; 1 : 2000 zugegeben, zeigte keinerlei Veränderungen weder am Tonus noch an der normalen Darmtätigkeit. Erst eine Konzentration **1 : 400**, welche praktisch nicht in Frage kommt, setzte den Tonus herab und wirkte lähmend auf die Pendelbewegungen des Darmes.

Der nächste Versuch hatte den Zweck, die Chininwirkung zu veranschaulichen und sollte schließlich zeigen, ob den so mit Chinin vorbehandelten Darm eventuell noch höhere Cardiazolkonzentrationen beeinflussen können.

Das Ergebnis war folgendes:

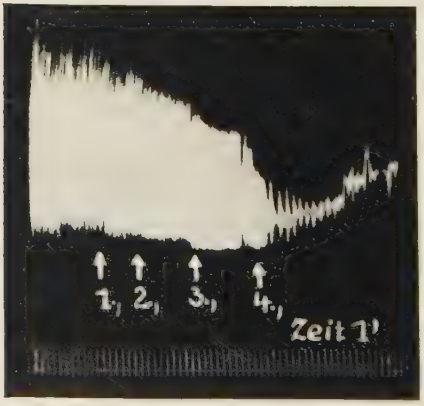
Chinin. hydrochl. 1 : 300 000; 1 : 250 000; 1 : 100 000 zeigten keine Wirkung. Chinin. hydrochl. 1 : 30 000 lähmte die Pendelbewegung. In diesem Zustand hatte Cardiazol 1 : 10 000 zugegeben keinen Einfluß. 1 : 2000 addierte sich zur Chininwirkung und brachte die Darmtätigkeit völlig zum Stillstand.

Daraus können wir uns natürlich die Wirkung des Cardiazol Chinin orig. ableiten, doch der letzte Versuch dieser Art soll uns die Cardiazol/Chininwirkung erkennen lassen.

3. Versuch. 9. VI. 1936.

Isol. Darm Kaninchen silbergrau, weibl. 2000 g
$11^h50'$ Registr. 40 ccm Tyrode-Lösung, 38° C.
$12^h02'$ Cardiazol/Chinin orig. 1 : 300 000
$12^h07'$ „ „ „ 1 : 250 000
$12^h15'$ „ „ „ 1 : 100 000
$12^h25'$ „ „ „ 1 : 30 000
$12^h49'$ stop.
(Die Verdünnungen sind auf Chin. lact. berechnet).

Kurve zu Versuch 3.
(Isol. Kaninchendarm).



1.. 1 : 300 000
2.. 1 : 250 000 } Cardiazol
3.. 1 : 100 000 } Chinin
4.. 1 : 30 000

Kaninchen 2000 g, isol. Darm
9. VI. 36.

Die Kurve hat das gleiche Aussehen wie in dem Versuch, bei em nur Chin. hydrochl. zugegeben wurde.

Auch hier sehen wir, daß eine Konzentration 1 : 50 000 von dem ombinationspräparat Cardiazol/Chinin infolge reiner Chinin-irkung die Darmpendelbewegung lähmt. Der Cardiazolgehalt t nicht den geringsten Einfluß auf die Chininwirkung.

Daraufhin wurden vergleichende Versuche am isolierten Ute-us durchgeführt.

V. Versuche am isolierten Uterus.

Die Versuchsanordnung war hierbei die gleiche wie bei den ersuchen am isolierten Darm. Das Untersuchungsgefäß enthielt ieder 40 ccm Tyrode-Lösung von bekannter Zusammensetzung. e Temperatur betrug immer zwischen 38 und 39° C, zugegeben urden durchwegs wieder 0,2 ccm der betreffenden Arzneimittel.

Begonnen wurde mit Versuchen am isolierten Rattenuterus.

Um vergleichen zu können wurden auch hier zuerst die Car-azol- und die Chininwirkung für sich allein geprüft. Dabei urde gefunden, daß eine Cardiazolverdünnungsreihe 1 : 250 000, : 50 000; 1 : 10 000; 1 : 2000 nach vorhergehender Gabe von Chin. ydrochl. 1 : 200 000 und 1 : 100 000, die Kontraktionen der Uterus-uskulatur nicht beeinflussen konnte, daß aber bei Cardiazol : 400 die Uterustätigkeit völlig erlischt.

Bei der Prüfung der Chininwirkung wurden Chin. hydrochl.-erdünnungen 1 : 200 000; 1 : 100 000; 1 : 50 000 und 1 : 12 000 ge-üft.

Während bei einem Versuch beobachtet werden konnte, daß : 200 000 schon eine verstärkte Wehentätigkeit hervorruft, zeigen e anderen durchwegs, daß Chinin 1 : 100 000 verstärkte Wehen-tigkeit und Frequenzverlangsamung hervorruft. Größere Chi-ngaben (1 : 50 000; 1 : 12 000) lähmen die Uteruskontraktionen.

Das Kombinationspräparat im Verhältnis Cardiazol/Chinin : 250 000 / 1 : 100 000 zugegeben zeigt sehr schön die reine hininwirkung mit verstärkten Kontraktionen und ver-ngsamter Frequenz. Der Tonus blieb unbeeinflußt.

Versuch Nr. 4. 28. V. 1936.

Isol. Uterus, Ratte 151 g.
17h56′ Registr. 40 ccm Tyrode-Lösung 39° C.
18h05′ Cardiazol/Chinin 1 : 250 000 / 1 : 100 000.
18h46′ stop.

Bei den Versuchen am isolierten Meerschweinchenuterus wur-n unter denselben Versuchsbedingungen nur am mit Chinin 100 000 vorbehandelten Uterus Cardiazolkonzentrationen 1 : 0 000 und 1 : 50 000 geprüft, welche keinen Einfluß ausübten.

Chinin 1 : 100 000 verändert die sonst in Frequenz und Stärke emlich schwankenden Uteruskontraktionen so, daß eine regel-äßige, gleich starke und in der Frequenz beschleunigte Wehen-tigkeit auftritt. Der Tonus veränderte sich nicht.

Isol. Uterus, Ratte, 151 gr.

Sehr deutlich war jedoch die Chininwirkung bei Verwendun der Kombination Cardiazol/Chinin orig. Hier sahen wir eine stark auffallenden Tonusanstieg, Abnahme der Kontraktionsgröß Zunahme der Frequenz, bis unter Abnahme der Chininwirkun der Uterus seinen normalen Zustand wieder erreichte.

Allerdings hatte die Empfindlichkeit des verwendeten Uteru stückes, welches schon 2 Tage im Eisschrank aufbewahrt wurd etwas eingebüßt, denn Cardiazol/Chinin 1 : 250 000 / 1 : 100 000 b wirkte kaum eine Veränderung der Kontraktionen, erst Cardi zol/Chinin 1 : 125 000 / 1 : 50 000 brachte die deutliche Wirkung.

Versuch Nr. 4. 4. VI. 193

Isol. Uterus, Meerschweinchen 480 g
$8^h45'$ Registr. 40 ccm Tyrode-Lösung 38,5° C
$9^h28'$ Cardiazol/Chinin 1 : 250 000 / 1 : 100 000
$9^h59'$ Cardiazol/Chinin 1 : 125 000 / 1 : 50 000

Mit dem isolierten Kaninchenuterus, der sich zu den Versuche am besten geeignet hat, soll nun die Versuchsreihe beendet we den.

Wie bei den vorhergehenden Versuchen wurde auch hier unt denselben Bedingungen gearbeitet.

Cardiazol wurde in Konzentrationen 1 : 250 000; 1 : 50 000; 1 : 10 000; 1 : 2000 angewendet.

Es veränderte die regelmäßigen Uteruskontraktionen nicht. Selbst die Verdünnung 1 : 400 wirkte nicht lähmend, sondern verringerte nur die Kontraktionsgröße. Beim nächsten Versuch bewirkte Chin. hydrochl. 1 : 100 000 nach wenigen Minuten einen starken Tonusanstieg und eine auffallend rasche Frequenz, bei sehr kleiner Kontraktionsgröße. Den in diesem Zustand befindlichen Uterus konnte Cardiazol: 1 : 250 000; 1 : 50 000; 1 : 10 000 und 1 : 2000 nicht beeinflussen, während 1 : 400 die Uterustätigkeit fast lähmte. Cardiazol/Chinin orig. 1 : 250 000 / 1 : 100 000 mit dem der letzte derartige Versuch gemacht wurde, brachte nichts Neues. Nach Zugabe wurde wiederum die schon beschriebene Chininwirkung, nämlich Tonusanstieg, Frequenzsteigerung und verkleinerte Kontraktionen beobachtet.

Cardiazol beeinflußt sonach die Chininwirkung an der Gebärmutter bis zu Konzentrationen 1 : 2000 nicht.

Den Versuchen an verschiedenen isolierten Organen seien nun Versuche an ganzen Tieren gegenübergestellt.

D. **Versuche an ganzen Tieren.**

VI. Vergleichende Wirkung von Cardiazol und Chinin mit Cardiazol/Chinin orig.

a) Beim Kaltblüter (Frosch).

Einem Land- und einem Wasserfrosch wurde zunächst 0.2 mg/g Cardiazol s. c. injiziert (verwendet wurde eine 1%ige Lösung).

Folgende Aufstellung soll ihr Verhalten zeigen:

Vers. 1 R. temp. 24 g	Vers. 2 R. esc. 25 g
9h22′ Inj. 0,5 ccm Card. 1 : 100; 0,2 mg/g s.c.	10h25′ Inj. 0,5 ccm Card. 1 : 100; 0,2 mg/g s.c.
9h30′ Erregung, Schreien, Krämpfe (n. 8 Min.), Tier dreht sich im Kreise, keine Kehlbewegungen, Kopf steil aufgerichtet.	10h35′ Duldet keine Rückenlage, bewegt sich bei Berührung, aber springt nicht.
9h35′ atmet wieder.	11h02′ Starker Erregungszustand, dann Krämpfe (n. 37 Min.) Starrezustand.
9h40′ Kann sich aus Rückenlage nicht aufrichten.	11h05′ Krämpfe lassen nach.
9h45′ Keine Nackenstarre mehr.	11h15′ Wird wieder beweglicher, springt etwas.
9h50′ Maulaufsperren, kann nur mit Mühe die ausgestreckten Beine anziehen.	Hier traten die Krämpfe wesentlich später auf!

Nachdem sie die Krämpfe überstanden hatten, erholten sich beide Frösche wieder.

Versuche an 3 weiteren Fröschen sollten nun die Wirkung von

Chinin einerseits und Cardiazol Chinin andererseits veranschaulichen.

Vers. 3 R. esc. 27 g männl.		Vers. 4 R. temp. 31 g männl.	
$16^h37'$	Inj. v. 0,5 mg/g Chin. = 13,5 mg = 0,67 ccm (Chin.lact. 1 : 50) + Cardiazol 0,2 mg/g 5,4 mg = 0,54 ccm (Card. 1 : 100) s.c.	$16^h30'$	Inj .v. 0,5 mg/g Chinin 13,5 mg = 0,75 ccm (Chi lact. 1 : 50)
$16^h50'$	Liegt flach. Rücken gewölbt, erduldet Rückenlage. Keine Krämpfe!	$16^h49'$	Lähmungszustand, liegt au dem Rücken mit angezogene Armen und Beinen, gespreiz ten Schwimmhäuten; lieg nicht flach auf, Oberkörpe aufgerichtet. Blutige Verfä bung d. Haut (Chinin-Gefäß wirkung).

R. temp. 26 g männl.
Vers. 5

$16^h45'$	Inj. v. 0,5 mg/g Chinin 13 mg = 0,65 ccm (Chin. lact. 1 : 50) + 0,2 mg/g Cardiazol 5,2 mg = 0,52 ccm (Card. 1 : 100)	$16^h59'$	Streckkrämpfe einige Sekun den dauernd (n. 14 Min.)
		$17^h02'$ $17^h15'$	Erträgt jede Zwangslage. †.

Die beiden Frösche, die zum Chinin noch 0,2 mg/g Cardiazol bekommen haben, zeigten denselben starren Lähmungszustand wie der, dem nur Chinin allein injiziert wurde (alle Injektionen wurden s. c. ausgeführt).

Diese Wirkung sollte nun an 2 weiteren Versuchen kontrolliert werden.

Vers. 6 R. temp. 35 g männl.		Vers. 7 R. temp. 36 g männl.	
$11^h30'$	Inj. v. 0,5 mg/g = 17,5 mg Chinin + 0,2 mg/g = 7 mg Cardiazol = 1,4 ccm Card./Chin.orig. (1 : 20) s.c.	$11^h31'$	Inj. v. 0,25 mg/g Chin. = 9 mg + 0,1 mg/g Cardiazol = 3,6 mg = 0,72 ccm Card Chin. 1 : 20.
$11^h42'$	Erregung, Krämpfe (n. 12 Min.)	$11^h46'$	Legt sich unter Springen au den Rücken, anschließen leichte Krämpfe (n. 15 Min.
$11^h44'$	Bleibt mit angezogenen Beinen in Rückenlage liegen, Arme angezogen, gekreuzt, Schwimmhäute gespreizt.	$11^h50'$	Liegt flach, Kopf auf der Un terlage, dann Atemnot, neu starke Krämpfe, Maulaufspe ren.
$11^h50'$	Erneutes Auftreten von Krämpfen, Atmung setzt längere Zeit aus.	12^h	Liegt in Rückenlage mit krampfhaft aufgerichtetem Oberkörper.
$11^h58'$	Lähmungszustand, erduldet Rückenlage, rührt sich nicht auf Kneifen in die Zehen.		

Nach Flury und Zernik [22] ist für Frösche die Krampfdosis für Cardiazol 0,1 mg/g und die letale Chinidosis 0,6 mg/g.

Es läßt sich aus diesen Versuchen keine sichere Folgerung auf-
ellen. Während bei Versuch 1 und 2 die Frösche die Krämpfe
erstanden und am Leben blieben, verliefen die übrigen Ver-
che tödlich. Esculenten erwiesen sich gegen Cardiazol unemp-
dlicher als Temporarier. Versuch 4 zeigte die für Chinin cha-
kteristische Lähmungsstarre. Verwunderlich ist aber, daß Ver-
ch 5 und 3 einerseits und 6 und 7 andererseits sich gegensätz-
h verhalten. Während bei den Versuchen 3 und 5 die Frösche.
lche 0,3 mg/g Chinin + 0,2 mg g Cardiazol injiziert bekamen.
der Hauptsache Chininwirkung zeigten und dieser auch erla-
n, haben die Versuche 6 und 7, bei denen 6 die gleiche Dosis
rdiazol/Chinin und 7 nur die halbe Dosis Cardiazol/Chinin be-
men, die für Cardiazol charakteristischen Krämpfe gezeigt.

Die Versuche an Fröschen zeigen klar, daß die Muskulatur der
asserfrösche (Esculenten) in Übereinstimmung mit den Beob-
ntungen von Demleitner viel empfindlicher gegen Chinin
d. Aus diesem Grunde tritt durch die Chininwirkung eine Re-
ptionssperre für Cardiazol ein! Es treten keine Cardiazol-
ämpfe auf oder sehr verspätet; wohl aber bei Temporariern.
i Versuch 3 mit einer Esculenta traten sie überhaupt nicht auf.

b) Hierauf wurden Versuche an Ratten angestellt.

Im Ganzen wurden 22 Ratten injiziert. Davon bekamen:

6 Ratten Cardiazol

und zwar 3 Ratten 0,1 mg/g 4%iges Cardiazol s. c.
2 Ratten 0,1 mg/g 4%iges Cardiazol i. m.
1 Ratte 0,1 mg/g 10%iges Cardiazol i. m.

rampfdosis für Ratten 0,1 mg/g Cardiazol; letale Dosis für Rat-
für Chinin 0,79 mg/g [Flury]).

Bei den 3 s. c. injizierten Ratten traten Krämpfe auf nach 3, 2
1 8 Minuten; im Mittel nach 4 Minuten. 1 Ratte starb nach 29
nuten.

Die beiden i. m. injizierten Ratten bekamen Krämpfe nach 6
v. 7 Minuten und gingen nach 30 bzw. 13 Minuten ein.

Die mit 10%igen Cardiazol i. m. injizierte Ratte bekam nach
Minuten Krämpfe und starb nach 40 Minuten.

5 Minuten wäre somit die Durchschnittszeit für das Auftreten
Krämpfen nach alleiniger Cardiazolinjektion.

Mit Chin. hydrochl. (0,25 mg/g) wurden 4 Ratten injiziert.
2 mal mit 2%iger Lösung,
2 mal mit 3%iger Lösung.

Die Ratten zeigten eine Art **Narkosezustand.** Sie waren schläf-
dösig und fast unempfindlich gegen gesetzte Schmerzreize.

Bis auf 1 Ratte, die durch Äthernarkose geschädigt war, über-
ten alle die Chininjektion.

Nun wurden zum Vergleich die Versuche mit
rdiazol/Chinin-Injektionen durchgeführt.
nsgesamt wurden 10 Ratten mit Cardiazol/Chinin injiziert

und zwar immer das Verhältnis der Ampulle 0,1 mg/g Cardiaz
und 0,25 mg/g Chinin gewahrt.

Bei 6 Versuchen wurde nicht genau auf den Prozentgehalt d
Lösungen geachtet, jedoch war bei den letzten 3 Versuchen

2 mal Cardiazol 10%ig u. Chinin 25 %ig,
1 mal Cardiazol 5%ig u. Chinin 12,5%ig.

(Genaue Ampullenverdünnungen).

Von 10 Ratten überlebten 7 die Injektion nicht. Bei 2 d
Überlebenden wurde das Cardiazol Chinin s. c. injiziert, bei d
dritten i. m.

Die beiden **s. c.** injizierten Ratten bekamen keine Krämpf
Alle anderen zeigten solche nach:

18; 45, 17, 7, 6, 16, 7 und 10 Minuten,

im Durchschnitt also 16 Minuten p. Inj.

Cardiazol allein macht schon nach 5 Minuten Krämpfe.

Was ist nun das Ergebnis dieser Versuche?

Wir wissen, daß Chinin **s. c.** injiziert nach Tagen starke N
krosen setzt. Daß die beiden s. c. injizierten Tiere keine Krämp
bekamen, mag daran liegen, daß infolge von Verankerung i
subcutanen Gewebe durch Chinin das Cardiazol nicht resorbie
werden konnte.

Bei sämtlichen intramuskulären Injektionen sahen wir Krämp
auftreten.

Nach S a c k [14], wie schon einmal oben angeführt, treten na
Injektion von:

25%igen Chininlösungen in $^3/_4$ der Fälle,
10%igen Chininlösungen in $^2/_3$ der Fälle,
5%igen Chininlösungen in $^1/_4$ der Fälle nach mehrer
Tagen Muskelnekrosen auf. Aus unseren Versuchen darf jedo
wohl geschlossen werden, daß bei der Ratte nach Injektionen v
Cardiazol/Chinin eine noch verhältnismäßig gute, wenn auch g
genüber der reinen Cardiazolinjektion doch im Durchschnitt u
10 Minuten verzögerte Resorption des Cardiazols erfolgt.

Vergleichsversuche bei Injektion einer reinen 0,2%igen (0,0
mg/g) **Strychninlösung** mit einer 0,5%igen Strychninlösung (0,0
mg/g) mit einer 25%igen Chininlösung (0,25 mg/g) gemischt, hab
eine Zeitdifferenz von 3 Minuten bis zum Auftreten der Krämp
ergeben.

Zusammenstellung der Rattenversuche.

Dat.	Nr.	gegebene Arzneimittel	Krämpfe	Atmung	Ausgang des Versuches	Gewicht der Ratten
V. 36	1	Chin. hydrochl. 3 % 0,25 mg/g	Keine	narkose-geschädigt	13. V. †	185 g
V. 36	2	Card. 4% ig 0,1 mg/g s. c.	+ 3′ p. I. 5 ×	Atemnot	Lebt!	202 g
V. 36	3	Card. 1 % 0,1 mg/g s. c. + Chin. hydr. 2,25% ig 0,25 mg/g	Keine	beschleunigte Atmung	Lebt!	200 g
V. 36	4	Card. 2 % 0,1 mg/g + Chin. lact. 5 % 0,25 mg/g s. c.	Keine	„	Lebt!	190 g
V. 36	5	Chin. hydrochl. 3 % ig 0,25 mg/g	Keine	langsam	Lebt!	270 g
V. 36	6	Card. 4% 0,1 mg/g ➡ Chinin. hydr. 2 % ➡ 0,25 mg/g i. m.	+ 18′ p. I.	Atemnot	† n. 16 Std.	202 g
V. 36	7	Card. 4 % 0,1 mg/g s. c.	+ 2′ p. I. 4 ×	„	† n. 29′	200 g
V. 36	8	Card. 4 % 0,1 mg/g s. c.	+ 8′ p. I. 6 ×	„	Lebt!	190 g
V. 36	9	Chin. hydr. 2 % 0,25 mg/g i. m.	Keine	langsam	Lebt!	205 g
V. 36	10	Chin. hydr. 2 % 0,25 mg/g i. m.	Keine	„	Lebt!	200 g
V. 36	11	Card. 4 % 0,1 mg/g i. m.	+ 6′ p. I. 4 ×	Atemnot	† n. 30′	200 g
V. 36	12	Card. 4 % 0,1 mg/g i. m.	+ 7′ p. I. 1 ×	ganz starke Atemnot	† n. 13′	185 g
V. 36	13	Card. 0,7 % 0,1 mg/g + Chin. hydr. 1,7 % 0,25 mg/g i. m.	+ 45′ p. I. 2 ×	Atemnot	† n. 16 Std.	180 g
V. 36	14	Card. 0,7 % 0,1 mg/g + Chin. hydr. 1,7 % 0,25 mg/g i. m.	+ 17′ p. I. 2 ×	„	Lebt!	238 g
V. 36	15	Card. 4 % ➡ 0,1 mg/g Chin. hydr. 2 % ➡ 0,25 mg/g i. m.	+ 7′ p. I.	schwere Atemnot	† 10′ p. I.	236 g
V. 36	16	Card. 4 % ➡ 0,1 mg/g Chin. hydr. 2 % ➡ 0,25 mg/g i. m.	+ 6′ p. I.	„	† 10′ p. I.	212 g

(Fortsetzung der Tabelle).

Dat.	Nr.	gegebene Arzneimittel	Krämpfe	Atmung	Ausgang des Versuches	Gewich der Ratten
18. V. 36	17	Strychnin. nitr. 0,2%, 0,005 mg/g i.m.	+ 31′ p. I. Tetanus	schwere Atemnot	†32′ p. I.	250 g
19. V. 36	18	Chin. 25% 0,25 mg/g Strychnin 0,5% 0,005 mg/g i. m.	34′ p. I. tetanische Krämpfe 6×	»	† 1 Std. 7′ p. I.	260 g
19. V. 36	19	Card. 10% 0,1 mg/g Chin. 25% 0,25 mg/g i. m.	+ 16′ p. I. 5×	»	† 1 Std. 4′ p. I.	278 g
19. V. 36	20	Card. 5% 0,1 mg/g Chin. 12,5% 0,25 mg/g i. m.	+ 7′ p. I. 7×	»	† 1 Std. 4′ p. I.	260 g
22. V. 36	21	Card. 10% 0,1 mg/g i. m.	+ 4½′ p. I. 3×	»	† 40′ p. I.	248 g
22. V. 36	22	Card. 10% 0,1 mg/g Chin. 25% 0,25 mg/g i. m.	+ 10′ p. I.	»	† 11 Std. p. I.	235 g

Anmerkung zur Tabelle.

× Auftreten von Krämpfen.

➤➤ = getrennt injiziert.

† = tot.

Während in den vorhergehenden Versuchen gezeigt wurde, da das Cardiazol Chinin nach intramuskulärer Injektion gleich de Cardiazol Krämpfe verursachen kann, welche nur wesentlich spä ter auftreten, soll jetzt die Wirkung auf die morphinvergifte Atmung des Kaninchens gezeigt werden.

VII. Vergleichende Wirkung von Cardiazol un Cardiazol/Chinin orig. auf die mit Morphiu vergiftete Atmung des Kaninchens.

Eingehende Studien über die Wirkung von Cardiazol auf d Atmung am morphinvergifteten Kaninchen wurden von Schü bel und Gehlen [6] gemacht. Sie fanden, daß 20 mg pro k Cardiazol stets ohne Nebenerscheinungen vertragen wird. D Atmung nach diesen Dosen wurde so beeinflußt, daß eine stark Vermehrung des Minutenvolumens eintrat, während die Frequen meist nicht im gleichen Ausmaß gesteigert wurde.

Dieses Ergebnis hat folgender Versuch wieder bestätigt.

Nach der gleichen, von Schübel und Gehlen [6] ang

wandten Dreser'schen Methode wurde Atemvolumen und Atmungsfrequenz so gemessen, daß das Kaninchen in eine dichtschließende Gummimaske atmen mußte. Die Atmungsluft konnte durch ein zwischengeschaltetes Wasserventil ins Freie oder in ein Dreser'sches Spirometer geleitet werden. Beim Ansaugen der Luft durch das Wasserventil und Ausstoßen derselben in das Spirometer, hatte das Tier nur einen geringen Wasserdruck überwinden müssen. Es wurde eine bestimmte Anzahl von Atemzügen (10) in das Spirometer geleitet, das entsprechende Volumen abgelesen und die Zeit dazu gestoppt. Daraus wurde das Minutenvolumen und die Frequenz pro Minute berechnet.

Ein 2500 g schweres, graubraunes, weibliches Kaninchen erhielt 20 mg pro kg Morphin. hydrochl. injiziert. Eine Stunde 18 Minuten nach dieser Injektion wurde zum ersten Male die Atmung registriert und dies 33 Minuten lang in gleichen Zeitabständen getätigt. 1 Std. 56 Min nach der Morphiuminjektion wurde dem Kaninchen 20 mg pro kg Cardiazol i. m. injiziert.

Das Ergebnis war folgendes:

Der Mittelwert des Atemvolumens (Minutenvolumenn) aus 5 Messungen betrug vor der Cardiazolinjektion 426,9 ccm der für die Frequenz 15,4 / Min.

Nach der Cardiazolinjektion:

5—13 Min. p. inj. NW. d. Min.Vol. 558,3 ccm: NW. d. Frequ. 24,1/M
18—26 Min. p. inj. NW. d. Min.Vol. 658,0 ccm: NW. d. Frequ. 30,1/M
36—44 Min. p. inj. NW. d. Min.Vol. 695,0 ccm: NW. d. Frequ. 28,3 M

Mit einer Volumenvergrößerung von 28%, 54% und 63% im Mittel tritt eine Frequenzsteigerung von 57%, 95% und 83% ein.

Wie waren nun die Verhältnisse nach der Injektion (i. m.) des Kombinationspräparates Cardiazol/Chinin orig.?

Der Versuch wurde am nächsten Tag mit dem gleichen Kaninchen und derselben Versuchsanordnung gemacht.

1 Std. 18 Min. nach der Injektion von 20 mg/kg Morphin. hydrochl. wurde wieder begonnen die Atmung zu messen, die verlaufende Atmung 33 Minuten lang in gleichen Zeitabständen beobachtet und 1 Std. 56 Min. nach der Morphiuminjektion wurde dem Kaninchen 0,5 ccm unverdünntes Cardiazol/Chinin orig. (20 mg/kg Cardiazol) i. m. injiziert.

Diesmal wurden folgende Werte erzielt:

Vor der Injektion mit Cardiazol/Chinin:
Mittelwert des Atem-Volumens 303,7 ccm,
Mittelwert der Frequenz 14/Min.

Nach der Injektion:

5—13' p. inj. MW. d. Min.Vol. 431,1 ccm; MW. d. Frequ. 20,3/Min.
18—26' p. inj. MW. d. Min.Vol. 436,0 ccm: MW. d. Frequ. 21,7/Min.
36—44' p. inj. MW. d. Min.Vol. 304,1 ccm: MW. d. Frequ. 25,8/Min.
54—62' p. inj. MW. d. Min.Vol. 485,0 ccm: MW. d. Frequ. 26,3/Min.

Dies bedeutet eine Volumenvergrößerung um 41%, 49%, 63%,

59% im Mittel und eine Frequenzbeschleunigung um 46%, 55%, 70% und 88% im Mittel.

Der Vergleich beider Versuche zeigt uns, daß nach reiner Cardiazolinjektion die Frequenz rasch ansteigt aber auch ziemlich schnell wieder abnimmt, während bei der Cardiazol/Chinininjektion die Frequenz allmählich aber stetig zunimmt. Das Cardiazol mit Chinin zusammen i. m. injiziert verpufft anscheinend nicht so rasch, sondern zeigt eine durch die langsame Resorption bedingte, protrahierte Wirkung.

Der kommende Versuch sollte nun zeigen, wie Cardiazol/Chinin orig. i. v. injiziert wirkt.

Aus den Arbeiten von Schübel und Gehlen wissen wir, daß Cardiazol allein i. v. injiziert bei 5 mg/kg ausgiebig wirkt, daß es nach 10 mg/kg regelmäßig zu leichten klonischen Krämpfen von kurzer Dauer kommt; nach 15—20 mg/kg beobachteten sie ebenso schwere und langandauernde Krämpfe, wie sie eine s. c. Dosis von 40 mg/kg hervorruft.

Nach diesen Betrachtungen wurde zu dem eigenen Versuch eine Cardiazolmenge von 10 mg/kg verwendet.

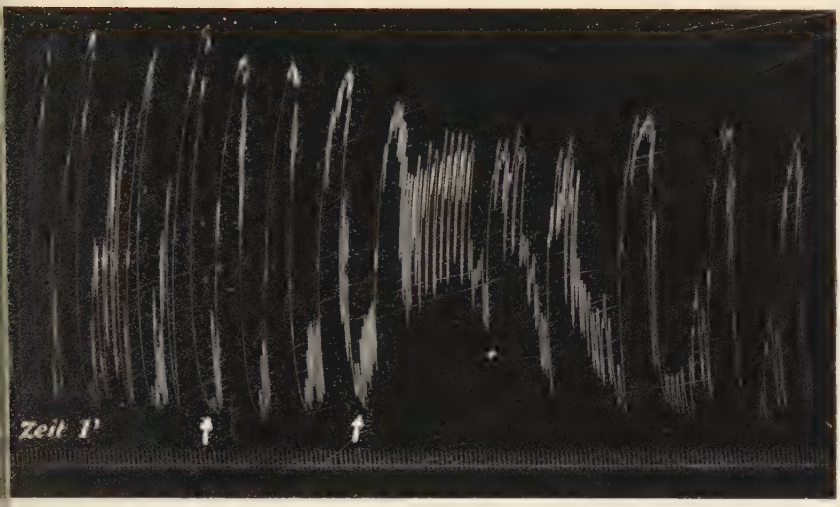
Als Versuchstier wurde nach einem Tag Pause das gleiche Kaninchen genommen. Die Versuchsanordnung war abermals dieselbe. Die Atmung des Kaninchens wurde wiederum mit 20 mg/kg Morphin. hydrochl. vergiftet. 1 Std. 57 Min. p. inj. wurden die ersten Werte gemessen.

2 Std. 11 Min p. inj. erhielt das Kaninchen in die Ohrvene 0,5 ccm Cardiazol/Chinin orig. (1 : 2), damit also 10 mg/kg Cardiazol einer 5%igen Lösung.

Unmittelbar nach der Injektion bekam das Kaninchen starke Krämpfe, die Atmung setzte aus, sodaß künstliche Atmung durchgeführt werden mußte.

Die Wirkung wird am besten an Hand folgender Aufschreibungen gezeigt.

Zeit	10 Atemzüge		Atemzüge	Minuten Volumen
	in Sek.	Volumen ccm	pro Min.	ccm
10^{42}	27,4	190	21,9	416,1
10^{44}	27,2	160	22,1	352,9
10^{47}	21,5	185	27,9	516,3
10^{49}	26,7	190	22,5	427,0
10^{51}	29,7	180	20,2	363,6
10^{56}	Cardiazol/Chinin=Injektion 10 mg/kg Cardiazol Starke Krämpfe, künstliche Atmung!			
10^{58}	9,8	25	61,2	153,1
10^{59}	9,7	85	61,9	525,4
11^{00}	8,5	160	70,6	1130,0
11^{01}	8,5	135	70,6	953,1
11^{02}	7,7	150	77,9	1169,0
11^{03}	8,5	90	70,6	635,4



Isol. Uterus Meerschweinchen 480 g;
Card. Chinin { 1 : 250 000 / 1 : 100 000 } Card. Chinin { 1 : 125 000 / 1 : 50 000 }

Isol. Uterus, Kaninchen 2000 g.

Zeit	10 Atemzüge		Atemzüge	Minuten
	in Sek.	Volumen ccm	pro Min.	Volumen ccm
11^{04}	7,5	50	80,0	400,0
11^{05}	8,8	155	68,2	1057,0
11^{07}	8,8	155	68,2	1057,0
11^{08}	8,5	90	70,6	635,4
11^{09}	8,7	100	69,0	690,0
11^{11}	9,5	140	63,2	884,2
11^{13}	10,7	185	56,1	1038,0
11^{15}	12,7	170	47,2	803,2
11^{17}	11,0	150	54,5	818,2
11^{19}	13,5	95	44,5	412,6
11^{21}	15,3	150	39,2	588,2
11^{25}	17,2	125	34,9	436,0
11^{27}	19,3	120	31,1	390,6
11^{29}	19,6	110	30,6	336.7
11^{31}	19,6	190	30,6	581,6
11^{33}	21,0	145	28,6	414,3
11^{35}	17,2	185	34,9	645,3
11^{37}	22,2	205	27,0	554,0
11^{39}	18,6	255	32,3	822,6
11^{41}	21,0	250	28,6	714,3
11^{43}	20,4	230	29,4	676,5
11^{45}	21,5	250	27,9	697,7
11^{47}	20,4	260	29,4	764,7
11^{50}	23,4	230	25,6	589,7
11^{53}	23,7	200	25,3	506,3
11^{56}	19,0	230	31,6	726,3
11^{59}	22,2	195	27,0	527,0
12^{09}	25,5	100	23,5	235,3
12^{13}	27,8	180	21,6	388,0
12^{30}	22,5	170	26,7	453,3

Aus dem sofortigen Auftreten der Krämpfe und aus der stark schleunigten Atemfrequenz kann man sehen, daß bei der i. v. jektion des Kombinationspräparates im Gegensatz zur i. m. Inktion das Cardiazol schlagartig zur Wirkung kommt. Allerdings die Wirkungsdauer von 1 Std. 15 Min. sehr beträchtlich.

VIII. Zusammenfassung.

Das Kombinationspräparat Cardiazol/Chinin in Ampullenform thält im ccm 0,1 g Cardiazol (10%) und 0,25 g Chinin. lact. %).

Wurde bei Versuchen an isolierten Organen eine Chininkonntration von 1 : 100 000 bis 1 : 10 000 angewendet, so wurde imr festgestellt, daß das Cardiazol im gegebenen Verhältnis (1 : 0 000 bis 1 : 25 000) keinen Einfluß auf die Chininwirkung zu lfalten vermag. Durchwegs wurde nur reine, von Cardiazol beeinflußte Chininwirkung beobachtet.

Am isolierten Froschherz hatte das „Cardiazol/ finin" bei einer Cardialkonzentration von 1 : 25 000 und einer

gleichzeitigen Chininkonzentration von 1 : 10 000 eine negativ ino
trope Wirkung.

Am suspendierten Froschherz des urethannarkoti
sierten ganzen Frosches zeigte sich bei einer Injektionsmenge von
0,5 mg g Chinin. lact. und 0,2 mg/g Cardiazol eine vorübergehende
Abnahme der Hubhöhe und Pulsfrequenz mit späterer spontane
Erholung, analog wie mit Chinin allein. —

Der isolierte Froschmuskel von Rana Esculenta
wurde bei einer Konzentration von Chinin 1 : 2000 und 1 : 1000
mit und ohne Cardiazolzusatz ähnlich wie durch Coffëin maxima
kontrahiert.

Am isolierten Kaninchendarm lähmte eine Chininkon
zentration von 1 : 100 000 und 1 : 50 000 (Cardiazol 1 : 250 000 und
1 : 125 000) die Pendelbewegung des Darmes.

Cardiazol allein wirkt erst bei der Konzentration 1 : 1000 oder
1 : 400 lähmend auf glattmuskelige Organe.

Am isolierten Rattenuterus folgte nach Chinin 1 :
100 000 Vergrößerung der Kontraktionen, Verlangsamung der
Frequenz bei gleichbleibendem Tonus; am isolierten Meer
schweinchenuterus Abnahme der normalen Kontraktions
größe, Zunahme der Frequenz und Tonusanstieg.

Am isolierten Kaninchenuterus wurden verklei
nerte Kontraktionen, auffallend starke Frequenzzunahme und
starker Tonusanstieg beobachtet.

Bei den Versuchen mit ganzen Tieren verhielten sich die
Frösche so, daß sie teilweise nach 0,2 mg/g Cardiazol ebenso starke
Krämpfe bekamen, wie bei Cardiazol/Chinin 0,2 mg/g und 0,5 mg/g
(Chinin).

Jedoch traten bei Temporarien (Feldfrösche) die Cardiazol
krämpfe später und beim Wasserfrosch (Rana Esculenta) über
haupt nicht auf, wenn Cardiazol gleichzeitig mit Chinin im Ver
hältnis 1 : 2,5 gegeben wurde.

Daraus geht hervor, daß Chinin zweifellos die Resorption des
Cardiazols beim Feldfrosch hemmt, beim Wasserfrosch wegen
größerer Chininempfindlichkeit des Muskels total verhindert.

Ratten, die zum größten Teil bei einer Cardiazoldosis 0,1 mg/g
nach mehreren Krampfanfällen eingingen, zeigten nach intra
muskulärer Injektion von Cardiazol 0,1 mg/g mit Chinin 0,25 mg/g
insofern ein etwas anderes Verhalten, als nach der Injektion des
Kombinationspräparates die Krämpfe um einige Minuten später
auftraten.

Daraus darf wohl geschlossen werden, daß auch hier die gleich
zeitige Verabfolgung von Chinin die Resorption von Cardiazol
verlangsamt.

Es konnte ferner gezeigt werden, daß bei der Ratte im Ver
gleichsversuch auch die Resorption von Strychnin und damit das
Auftreten von Giftwirkungen durch gleichzeitige Gabe von Chi
nin verzögert wird.

Vergleichende Versuche von Cardiazol mit Cardiazol Chini

n der morphingeschädigten Atmung des Kaninchens führten zu lgendem Ergebnis:

Cardiazol allein steigert nach i. m. Darreichung die Atemequenz, weniger das Atemvolumen. Die Wirkungsdauer des ardiazols ist von der Menge und Konzentration abhängig.

Nach i. m. Injektion des Kombinationspräparates Cardiazol/hinin mit äquivalenter Cardiazolmenge trat eine protrahierte Virkung des Cardiazols ein. Die Frequenz der Atmung stieg ei Verabfolgung von Cardiazol/Chinin allmählich, aber stetig an.

Eine verlängerte, allerdings plötzlich auftretende Wirkung mit arkem Frequenzanstieg der Atmung konnte nach der intravenön Injektion von Cardiazol/Chinin beobachtet werden. Hier ann natürlich das Cardiazol im Blutstrom sofort seine Wirkung n empfindlichen Atemzentrum und an den Krampfzentren entlten.

Die vorliegenden Untersuchungen deuten darauf hin, daß Cardiazol in dem in der „Spezialität" „Cardiazol-Chinin-Knoll" gegenenen Verhältnis zu Chinin (1 Cardiazol : 2,5 Chinin), die Wirung des Chinins im Allgemeinen nicht zu beeinflussen vermag. as Verhältnis Cardiazol : Chinin erscheint ungünstig gewählt. n isolierten Organen hat das Cardiazol im gegebenen Verhältis nicht den geringsten Einfluß auf die Chininwirkung. Umgekehrt scheint uns aber das Chinin in 25%iger Lösung einen uninstigen Einfluß auf die Resorption des Cardiazols zu entfalten, enn Vergiftungserscheinungen, wie Cardiazolkrämpfe treten ach i. m. Injektion von Cardiazol/Chinin wesentlich später auf ie nach äquivalenten Mengen von Cardiazol allein. Beim Wasrfrosch kam es nach Cardiazol/Chinin-Injektionen überhaupt cht zu Krämpfen, da Chinin eine so schwere Muskelschädigung dacht, daß das Cardiazol nicht oder nur ganz langsam zur Resorption kommt.

Zum Schlusse möchte ich meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. r. K. Schübel für die freundliche Überlassung der Arbeit und r die hilfsbereite und anregende Unterstützung bei der Abfasng derselben meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Schmidt, K. F., Hildebrandt, F., Krehl, L.: Klin. Wochenschr. Nr. 35, 4. Jahrgg.
2. Trendelenburg, P.: Deutsche Med. Wochenschr., Jahrgg. 1929 II. Halbjahr. S. 1285.
3. Eichler, O. u. Hildebrandt, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 16, H. 1/2 (1926).
4. Buding, E. St.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 157, H. 1/6 (1930).
5. Janossy, J.: Wirkung intracisternös gegebener Arzneien. Orvos. Hetilap 1926, Nr. 20.
6. Schübel, K. u. Gehlen, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 133, S. 310 (1928).
7. Stross, W.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 114, H. 3/4 (1926).
8. Lange, F.: Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 7 (1926). Erfahrungen mit Cardiazol und Hexeton.
9. Ruef, H.: Klin. Wochenschr. Nr. 35, 4. Jahrgg. (1925). Klin. Erfahrungen mit Cardiazol.
10. Eulenburg u. Simon: Arch. f. anat. Physiol. u. wissenschaftl. Mezidin (1860), S. 426.
11. Santesson, C. G.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 30, S. 41 (1892).
12. Heffter, A.: Handbuch d. exp. Pharm., II. Bd., S. 14.
13. Demleitner, I.: Inaug. Diss. Erlangen 1932, S. 5.
14. Sack, H.: Inaug. Diss. Erlangen 1935, S. 9.
15. Gehlen, W.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 169, S. 95 (1933).
16. Pels-Leusden, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., Bd. 112, S. 22 (1926).
17. Ladisch u. Kochmann: Inaug. Diss. Greifswald, 1934.
18. Schübel, K.: Münch. Med. Wochenschr. Jahrgg. 1931, S. 1681.
19. Kunkel, A. I.: Handb. d. Txikolog. 1901, S. 742.
20. Morgenroth u. Ginsberg: Berliner Med. Wochenschr. 191 Nr. 46, 1913, Nr. 8.
21. Führer, H.: Nachweis v. Giften auf pharm. Wege. S. 516 u. 517.
22. Flury, F. u. Zernik, F.: Zusammenstellung der toxischen u. l talen Dosen f. d. gebräuchlichsten Gifte u. Versuchstiere.

Lebenslauf.

Am 22. Januar 1910 wurde ich als Sohn des Brauers und Gast-
rts Johann Konrad Hertlein und dessen Ehefrau Margarete,
b. Lösel, in Erlangen geboren. Die Volksschule besuchte ich vier
ıre dortselbst, anschließend war ich auf der Oberrealschule
angen. Mein Abitur machte ich 1930. Darauf wandte ich mich
n Studium der Medizin zu und studierte 11 Semester in Er-
gen. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Oktober 1932,
ärztliche Prüfung im Oktober 1933.

Hans Hertlein.